

Manuel Joachim Feinauer
Dr. med.

Einfluss der Blutgerinnung auf die metastatische Kaskade im Gehirn

Fach/Einrichtung: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Frank Winkler

Hirnmetastasen (BM) sind eine häufige und, aufgrund begrenzter Behandlungsstrategien, besonders herausfordernde Komplikation von vielen Krebserkrankungen. Das Auftreten von BM ist stark negativ korreliert mit der Überlebenszeit der Patienten und geht zumeist mit einer massiven Einschränkung der Lebensqualität einher. Die wichtigsten Faktoren der metastatischen Kaskade im Gehirn genau zu verstehen ist Voraussetzung, um mögliche Angriffspunkte für präventive Therapien zu identifizieren. Die Hämostase, insbesondere Thrombin und Von-Willebrand-Faktor (VWF) sind interessante Kandidaten in dieser Hinsicht, wurden diesbezüglich allerdings bisher nicht ausreichend geschätzt und untersucht.

Mithilfe der in vivo Multiphotonenmikroskopie (MPLSM) ist eine Methode gegeben, die es erlaubt, die metastatische Kaskade des Gehirns über einen längeren Zeitraum über ein chronisches kraniales Fenster in Mäusen speziell im Zusammenhang mit Thrombozyten und VWF-Akkumulation zu studieren. Humane Zelllinien vom Malignen Melanom und Mammakarzinom wurden intrakardial injiziert, um BM zu generieren. Daraufhin wurden die Auswirkungen der Thrombus-Aggregation und der VWF-Akkumulation um metastasierende Tumorzellen herum untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass Tumorzellen mit einem extensiven Thrombus signifikant häufiger und länger im Kapillarbett des Zielorgans arretieren und im Folgenden erfolgreich extravadiieren. Um dies aktiv zu unterstützen, sind die Tumorzellen in der Lage die Gerinnung Thrombin-abhängig zu aktivieren.

Als nächstes wurde der Effekt von antithrombotischen Medikamenten auf die Tumormetastasierung näher untersucht: im Fokus lagen neben niedermolekularem Heparin (Tinzaparin) auch die direkte Thrombin-Inhibition und die Anti-Thrombozyten-Therapie und vor allem auch die direkte VWF-Hemmung über einen Anti-VWF-Antikörper.

Hier konnte gezeigt werden, dass Antithrombotika in der Tat über eine inhibierte Bildung von Mikrothromben den gerinnungsabhängigen Tumorzellarrest in verschiedenen BM-Mausmodellen verringern können. Entgegen den Erwartungen zeigte sich die Extravasation von Tumorzellen durch Antithrombotika unbeeinflusst. Endpunkt der Studie waren eine verringerte Anzahl an Metastasen und kleinere Metastasen 4 Wochen nach Tumorinduktion, was mittels Magnetresonanztomographie sowie histopathologisch untersucht wurde. Insbesondere die Hemmung der plasmatischen Gerinnung mit direkter (mittels Dabigatran) und indirekter (mittels Tinzaparin) Thrombin-Inhibition konnten im hier verwendeten Modell die Tumorlast deutlich senken. Tinzaparin zeigte zusätzlich eine hemmende Wirkung auf das Wachstum der Metastasen. Auch die Hemmung von VWF zeigte eine durchschlagende BM-präventive Wirkung. Neben dem verringerten Tumorzellarrest konnte Anti-VWF insbesondere das perivaskuläre Auswachsen der Metastasen teilweise verhindern und histologische Untersuchungen post mortem zeigten auch hier eine verringerte Tumorlast bei den Tieren. Unter Anti-VWF zeigte sich zusätzlich ein verlängertes Überleben in einer begrenzten Zahl an Versuchstieren mit Mammakarzinom.

Mit dieser Arbeit wurde eine entscheidende Rolle von Thrombin und VWF bei der Metastasierung aufgezeigt, während mehrere Therapien gezielt gegen Thrombozyten nicht den gewünschten Effekt zeigten. Auch wenn die hier untersuchte Anti-Thrombozyten-Therapie scheinbar die Tumormetastasierung nicht beeinflussen konnte, so schließen diese Daten nicht eine Rolle von Thrombozyten bei der vielschichtigen Regulation der Hämostase in der Tumormetastasierung aus.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Arbeit, dass die Hämostase besonders zu Beginn der metastatischen Kaskade entscheidend für eine erfolgreiche Metastasierung ist. Anti-Thrombin- und Anti-VWF-Therapien sind, wie klinische Erfahrungen und mehreren Studien bereits zeigen, prinzipiell gut tolerabel und somit ein vielversprechender Ansatz, Gehirnmetastasierung bei Patienten präventiv zu reduzieren oder sogar zu verhindern. Die Ergebnisse dieser Studie legen den Grundstein für eine entsprechende klinische Präventionsstudie, die diese Frage prospektiv und kontrolliert in Kohorten von Hirnmetastasen-gefährdeten Patienten prüfen könnte.